

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **01132542 A**

(43) Date of publication of application: **25.05.89**

(51) Int. Cl. **C07C 47/57**  
**C07C 45/78**  
**// C07B 57/00**

(21) Application number: **62280496**

(22) Date of filing: **19.11.87**

(71) Applicant: **TOOMEN:KK**

(72) Inventor: **NIWA MASATAKE**  
**HIRATA YOSHIMASA**

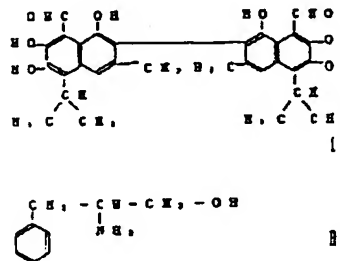
(54) METHOD FOR OPTICALLY RESOLVING  
GOSSYPOL RACEMIC MODIFICATION

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

(57) Abstract

**PURPOSE:** To optically resolve a racemic modification in high purity and yield, by reacting a racemic modification of gossypol with (-)-phenylalaninol in a solvent and separating the resultant diastereomer salt with a liquid chromatography.

**CONSTITUTION:** A racemic modification of gossypol expressed by formula 1 is reacted with (-)-phenylalaninol in a solvent such as methanol to provide a diastereomer salt [mixture of (+)-gossypol/(-)-phenylalaninol and (-)-gossypol/(-)-phenylalaninol], which is separated into (+)-gossypol/(-)-phenylalaninol and (-)-gossypol/(-)-phenylalaninol using a liquid chromatography. The separated compounds are each hydrolyzed and then the resultant decomposed compounds are separated and purified. The resultant (-)-gossypol is useful as a spermatozoon-suppressing agent or anticancer agent.



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-132542

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成1年(1989)5月25日  
C 07 C 47/57 8018-4H  
45/78  
// C 07 B 57/00 340 7457-4H 審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 ゴッシボールラセミ体の光学分割法

⑯ 特 願 昭62-290496

⑰ 出 願 昭62(1987)11月19日

⑱ 発 明 者 丹 羽 正 武 愛知県豊明市杵掛町田楽ヶ窪1-93

⑲ 発 明 者 平 田 義 正 愛知県名古屋市中山区森孝新田白山350-85

⑳ 出 願 人 株式会社トーマン 東京都港区赤坂2丁目14番27号

㉑ 代 理 人 弁理士 伊東 辰雄 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

ゴッシボールラセミ体の光学分割法

2. 特許請求の範囲

1. ゴッシボールのラセミ体を(-)-フェニルアラニノールと溶液中で反応させ、得られたジアスレオマー塩を液体クロマトグラフィーで分離することを特徴とするゴッシボールラセミ体の光学分割法。

2. 前記溶液がメタノールである特許請求の範囲第1項記載のゴッシボールラセミ体の光学分割法。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は、ゴッシボールラセミ体の光学分割法に関し、詳しくはゴッシボールラセミ体から(+)または(-)-ゴッシボールを高純度かつ高収率で簡便に分離するゴッシボールラセミ体の光学分割法に関する。

【従来技術】

ワタの種子の内部等に含まれるゴッシボール(gossypol)には、「ケミストリイ イン ブリテン(Chemistry in Britain)」、1984年11月、第976頁によれば(+)、(-)の光学異性体があることが知られている。また、綿の一種である *Gossypium populnea* より採れるゴッシボールは、(+)-ゴッシボールのみだが、(-)-ゴッシボールのみをつくる種は見つかっていない。

このゴッシボールは、精子抑制作用を有することが知られているが、副作用が生じることが確認されている。

すなわち、ハムスターによる動物実験において、ゴッシボールのラセミ体である(±)-ゴッシボールは、精子抑制作用を有するものの、副作用として食欲不振を生じる。一方、(+)-ゴッシボールのみでは、このような精子抑制作用は生じず、また(-)-ゴッシボールのみを用いた場合には、精子抑制作用を顕著に有し、副作用が生じずに、

ハムスターは体重増を示している。

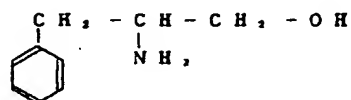
また、精子抑制作用は、抗ガン作用と共通点を有しているので、この(−)−ゴッシポールは、抗ガン剤としても期待されている。

特に、(−)−ゴッシポールに例えば官能基を導入することによって、これらの作用がさらに向上する可能性がある。

#### 【発明が解決しようとする問題点】

そこで、ゴッシポールのラセミ体である(±)−ゴッシポールから(+)−ゴッシポールと(−)−ゴッシポールとを有効に分離することが望まれているが、高純度、高収率で(+)または(−)−ゴッシポールを簡便に分離する方法は未だ得られていない。

本発明は、かかる見地からなされたもので、ゴッシポールのラセミ体から(+)または(−)−ゴッシポールが高純度、高収率で、しかも簡便に得られるゴッシポールのラセミ体の光学分留法を創設することを目的とする。



を溶媒、例えばメタノール中で反応させ、シッフ塩基であるジアステレオマー塩を製造する。得られるジアステレオマー異性体の混合物は、(+)−ゴッシポール/(−)−フェニルアラニノールと(−)−ゴッシポール/(−)−フェニルアラニノールである。

このものを液体クロマトグラフィーを用いて(+)−ゴッシポール/(−)−フェニルアラニノールと(−)−ゴッシポール/(−)−フェニルアラニノールに分離する。この液体クロマトグラフィーとしては、例えば充填剤としてODS、C-8等の逆相系充填剤、溶剤としてメタノール−水、エタノール−水等のアルコール−水の混合溶液を用いる。このアルコール−水の混合比は、任意に選択される。

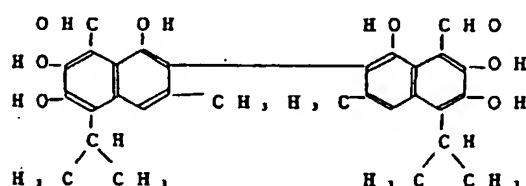
このようにして得られた(+)−ゴッシポール/(−)−フェニルアラニノールと(−)−ゴッシ

#### 【問題点を解決するための手段】

本発明の上記目的は、(−)−フェニルアラニノールを用いた次に示す光学分留法により達成される。

すなわち本発明は、ゴッシポールのラセミ体を(−)−フェニルアラニノールと溶媒中で反応させ、得られたジアステレオマー塩を液体クロマトグラフィーで分離することを特徴とするゴッシポールのラセミ体の光学分留法にある。

本発明では、先ずラセミ体である下記構造式を有する(±)−ゴッシポール( $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ )



と下記構造式を有する(−)−フェニルアラニノール

シポール/(−)−フェニルアラニノールをジメトキシセクタンと水とを、例えば80:20の混合容量比で混合した混合溶液に溶解し、少量の過硫酸の存在下に加熱、加水分解する。

分解物は液体クロマトグラフィーで分離、精製し、(−)−ゴッシポールおよび(+)−ゴッシポールをそれぞれ得る。この液体クロマトグラフィーも、例えば充填剤としてODS、C-8等の逆相系充填剤、溶剤としてメタノール−水、エタノール−水等のアルコール−水を任意の割合で混合した混合溶液が用いられる。

#### 【実施例】

以下、実施例に基づき本発明を具体的に説明する。

#### 実施例

ゴッシポールのラセミ体である(±)−ゴッシポール1000mg (1.930 mmole) および(−)−フェニルアラニノール 106mg (4.975 mmole) をメタノール30mlに溶解し、室温(約20℃)で10時間攪拌し、次いでメタノールを減圧留去後、得られ

た反応物を下記の条件で液体クロマトグラフィーを用いて分離した。

(分離条件)

カラム：柴田科学製ガラスカラム 45φ x 490mm

充填剤：野村化学製 Davelosil ODS 30-50

溶離液：メタノール-水 = 95 : 5 (容積比)

流速：1.0ml/min

1フラクション：24.5ml

この結果、フラクション12~17から(-)-ゴッシポール/(-)-フェニルアラニノール 649mg (収率42.9%)とフラクション21~32から(+)-ゴッシポール/(-)-フェニルアラニノール 640mg (収率42.3%)を得た。

次に、得られた(-)-ゴッシポール/(-)-フェニルアラニノール 225mg、80%ジメトキシエタン溶液10ml、C-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10滴の混合物を窒素雰囲気下、80℃で3時間加熱・攪拌した。冷却後、ジクロロメタン(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 50mlを加え、初めに水ついで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、

得られた濃縮物を下記条件で液体クロマトグラフィーを用いて分離した。

(分離条件)

カラム：柴田科学製ガラスカラム 24φ x 360mm

充填剤：野村化学製 Davelosil ODS 30-50

溶離液：メタノール-水 = 90 : 10 (容積比)

流速：1.0ml/min

1フラクション：1.0ml

この結果、(-)-ゴッシポール 97mg (収率65.5%)を得た。また、比旋光度[α]<sub>D</sub> = -423° (C=1.99, ベンゼン)であった。

(+)-ゴッシポール/(-)-フェニルアラニノールについても上記同様な分離を行なった。

すなわち、(+)-ゴッシポール/(-)-フェニルアラニノール 200mg、80%ジメトキシエタン溶液10ml、C-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10滴の混合物を上記と同様にして分離を行なった。

この結果、(+)-ゴッシポール 82mg (収率62.4%)を得た。また、比旋光度[α]<sub>D</sub> = +416° (C=1.84, ベンゼン)であった。

[発明の効果]

以上説明したように、本発明の光学分割法によって、ゴッシポールのラセミ体から、(+または-)-ゴッシポールが高純度、高収率で、簡便に得られる。

このようにして得られた(+または-)-ゴッシポール、特に(-)-ゴッシポールは、精子抑制作用を有し、抗ガン作用も期待され、さらに宮縮薬を導入することによって、これらの作用がさらに上昇する可能性が高いことから、本発明の光学分割法は、医学、薬学等の分野に適用可能である。

特許出願人 株式会社トーメン

代理人 弁護士 伊東辰雄

代理人 弁護士 伊東哲也